



# 転写因子タンパク質Bach1の天然変性状態制御の物理化学的解析

著者	瀬川 圭
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第18965号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00129823">http://hdl.handle.net/10097/00129823</a>

修了年度	2019 年度	課程	博士課程後期 3 年の課程
英文 Abstract			
Title:	Biophysical characterization for regulation of intrinsically disordered state of transcription factor protein Bach1		
Author:	Kei SEGAWA		
Supervisor:	Kazutaka MURAYAMA		
<p>Transcription factor Bach1 is one of the attractive drug target, because its inhibition causes the induction of Heme Oxygenase-1 (HO-1) and increase the cytoprotective capacity. Although Bach1 can be an interesting target for drug discovery, the molecular mechanism of the protein is still unclear. The aim of this study is uncovering the molecular mechanism of Bach1-heme response by developing and characterizing the biophysical property combining multiple analytical methods.</p> <p>In this study, the biophysical characterizations of Bach1 focusing on the amino-terminal Heme Binding Region (HBR-N) and Carboxy-terminal Heme Binding Region (HBR-C) were conducted. Circular dichroism spectroscopic analysis revealed that HBR-N and HBR-C are intrinsically disordered states. As a result of UV-visible spectroscopy, 5- and 6-coordinated heme binding were exhibited in both regions. Cysteines in Cysteine-Proline (CP) motif which is the common motif in heme binding proteins, are responsible for 5-coordinated binding in both HBR-N and C. The HO-1 promoter assay revealed that Bach1 mutants which has mutations in the CP motifs maintained the transrepression potencies, but remarkably decreased the biological response towards heme. Mammalian two hybrid assay revealed that the interaction between Bach1 and XPO1 was regulated by heme binding to CP motifs.</p> <p>Here we developed multiple analytical methods for Bach1, and revealed Bach1 regulation mechanism by heme. These progresses can be applicable in the drug discovery for intrinsically disordered proteins.</p>			
和文アブストラクト			
論文題目:	転写因子タンパク質 Bach1 の天然変性状態制御の物理化学的解析		
提出者氏名:	瀬川 圭		
指導教員:	村山 和隆		
<p>転写抑制因子である Bach1 は、その機能を阻害することで細胞保護因子である Heme oxygenase 1 発現を誘導し、生体防御能を発現させることが期待されるため、魅力的な創薬標的の一つと考えられている。しかしながら天然変性というタンパク質の特殊性からこれまでその分子機構について深く検討されることはなかった。そこで本研究では天然変性タンパク質である Bach1 の物理化学的特性を解析し、ヘム結合による構造・機能調節機構を明らかにすることを目的とした。</p> <p>Bach1 のヘム結合領域は bZip 部分をはさんでアミノ末端側ヘム結合領域(Heme Binding Region(HBR)-N)、とカルボキシル末端側ヘム結合領域(HBR-C)が存在し、これらに焦点を当て物理化学的特性を解析した。円二色性スペクトル解析より、HBR-N 及び HBR-C は天然変性領域であることが示唆された。紫外可視分光法により HBR-N 及び HBR-C のヘム結合特性について検討した結果、5 配位のヘム結合は CP モチーフに依存することが示唆されるとともに、6 配位のヘム結合も 5 配位と連動することが見出された。細胞内における Bach1 のヘム応答性転写抑制作用の検討では、CP モチーフ変異により転写抑制作用は保持される一方、ヘム応答は大幅に減弱することが明らかとなった。またヘムの結合は、CP モチーフ依存的に核外輸送タンパク質 XPO1 との相互作用を変化させることが明らかとなった。</p> <p>本研究により Bach1 タンパク質に対する複数の分析手法が構築され、ヘムによる構造及び機能変化を検出することが可能となった。今後、構築した分析手法の Bach1 を標的とした創薬への応用や天然変性タンパク質を標的とする創薬への展開が期待される。</p>			